

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1)	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1).....	28
Tabelle 1-14: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung	28
Tabelle 1-15: Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
Allo-	Allogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ/ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i>)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR-ABL	<i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> (Fusionsgen des Philadelphia Chromosoms)
BiTE	<i>Bispecific T-cell enganger</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CIR	Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (<i>Cumulative Incidence of Non-Response or Relapse</i>)
CL _{cr}	Kreatinin-Clearance
CR	Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Complete Remission with incomplete hematologic recovery</i>)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung (<i>Complete Remission with incomplete platelet recovery</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EU	Europäische Union

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	<i>German Modification</i>
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HSZT/HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mm ³	Kubikmillimeter
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Remission</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
r/r B-Vorläufer-ALL	Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLS	Tumorlyse Syndrom (TLS)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (<i>Upper Limit of Normal</i>)
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VHR	Sehr hohes Risiko (<i>Very High Risk</i>)
VOD/SOS	Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inotuzumab ozogamicin
Handelsname:	Besponsa®
ATC-Code:	L01FB01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34428
Pharmazentralnummer (PZN)	12490038
ICD-10-GM-Code	C91.0
Alpha-ID	I25518, I30536, I135704, I95956, I17634, I118563, I25519, I135705, I131611, I131612, I131593, I131619, I131616, I131620, I131608, I131615, I132742, I30535, I76142
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: <i>German Modification</i> ; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Besponsa [®] wird angewendet als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: Beim ersten Rezidiv nach Allo- hämatopoetischer Stammzelltransplantation (<i>haematopoietic stem cell transplant</i> , HSCT); nach jedem ersten Rezidiv bei Patienten mit sehr hohem Risiko (<i>Very High Risk</i> , VHR) (siehe 5.1); nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph ⁺) Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.	06.05.2026 ^b	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Zulassungserweiterung für Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) vom 06.05.2026 umfasst die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL wurde bereits am 29. Juni 2017 erteilt. ALL: Akute Lymphatische Leukämie; allo-: allogene; BCR-ABL: <i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i>; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; VHR: Sehr hohes Risiko (<i>Very High Risk</i>)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Besponsa® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph ⁺) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.	29. Juni 2017
ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Nicht zutreffend ^c .
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Inotuzumab ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Besponsa[®] mit dem Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 hat. Der medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen. Es wird daher keine zVT im Dossier benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Verträglichkeit* mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 1-7 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1)

Endpunkt	Studien			Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	ITCC-059 Stratum 1A ^a (N = 13)	ITCC-059 Phase-2-Kohorte ^a (N = 28)	INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation (N = 6)	
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Mediane Zeit bis zum Tod in Monaten ^b , (%) [95 %-KI] ^f	38,2 [4,8; Nicht schätzbar]	14,8 [4,2; Nicht schätzbar]	Nicht schätzbar ^c	
Überlebensrate nach ca. 6 Monaten ^d , (%) [95 %-KI] ^e	76,2 [42,7; 91,7]	64,3 [43,8; 78,9]	83,3 [27,3; 97,5]	
Morbidität				
Komplette Remissionsrate				Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Patientinnen und Patienten mit CR/CRi, n/N (%) [95 %-KI] ^f	11/13 (84,6) [-] ^m	21/28 (75,0) [-] ^m	5/6 (83,33) [35,88; 99,58]	
Gesamtansprechrates				
Patientinnen und Patienten mit CR/CRi/CRp, n/N (%) [95 %-KI] [90 %-KI] ^f Einseitiger p-Wert	11/13 (84,6) [54,6; 98,1] [59,0; 97,2] _h	22/28 (78,6) [59,0; 91,7] [62,0; 90,2] < 0,0001	_g	
Partielles Ansprechen (PR)				
Patientinnen und Patienten mit PR, n/N (%)	0/13 (0,0)	3/28 (10,7)	0/6 (0,0)	
MRD-Negativitätsrate ⁱ				
Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität, n/N (%) [95 %-KI] ^f	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	19/22 (86,4) [65,1; 97,1]	3/5 (60,00) [14,66; 94,73]	
Dauer des Ansprechens (DOR)				
Dauer des Ansprechens (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] ^j	13,9 [3,9; Nicht schätzbar]	7,6 [3,3; Nicht schätzbar]	_g	
Direkte HSZT-Rate				
Patientinnen und Patienten die nach der Studienbehandlung eine HSZT erhielten, n/N (%)	5/13 (38,5)	18/28 (64,3)	3/6 (50,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studien			Zusatznutzen
	ITCC-059 Stratum 1A ^a (N = 13)	ITCC-059 Phase-2-Kohorte ^a (N = 28)	INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation (N = 6)	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Ereignisfreies Überleben (EFS)				Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Ereignisfreies Überleben (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] ^j	14,2 [2,1; Nicht schätzbar]	6,7 [2,6; 13,5]	- ^g	
Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR) ^k				
CIR von Patientinnen und Patienten, % [95 %-KI] ^l	48,72 [18,41; 73,67]	42,86 [24,07; 60,41]	- ^g	
Verträglichkeit				
UE – Gesamtraten				
UE jeglichen Schweregrads, n/N (%)	13/13 (100,0)	28/28 (100,0)	6/6 (100,0)	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), n/N (%)	13/13 (100,0)	26/28 (92,8)	5/6 (83,3)	
SUE, n/N (%)	8/13 (61,5)	17/28 (60,7)	3/6 (50,0)	
UE, die zum Therapieabbruch führten, n/N (%)	6/13 (46,2)	4/28 (14,3)	1/6 (16,7)	
UE von besonderem Interesse	13/13 (100,0)	28/28 (100,0)	- ⁿ	
Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022 Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021				
a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m ² KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.				
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode, sowie das dazugehörige KI über die Brookmeyer- und Crowley-Methode ermittelt.				
c: Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden sowie der wenigen (bzw. fehlenden) Todesfälle in der INO-Ped-ALL-1 Studie war es nicht möglich, den 75. Perzentil-, Median- oder 25. Perzentilwert der Zeit bis zum Todesfall zu schätzen. Die begrenzte Datenlage erlaubt somit keine statistisch fundierte oder aussagekräftige Schätzung der Überlebenszeiten.				
d: Die Überlebensrate wurde in der ITCC-059 Studie nach 6 Monaten und in der INO-Ped-ALL-1 Studie nach 180 Tagen angegeben.				
e: KI wird unter Verwendung einer Log(-log-)Transformation nach der Greenwood-Formel berechnet.				
f: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode auf Basis der Binomialverteilung.				
g: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurden keine Daten zu den Endpunkten Gesamtansprechen, DOR, EFS und CIR erhoben.				
h: Der einseitige p-Wert wurde für Stratum 1A nicht berechnet.				
i: MRD-Negativität wird gemäß RQ-PCR definiert als < 1x10 ⁻⁴ leukämische Blasten pro kernhaltiger Zelle.				
j: Median und KI bestimmt nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode				
k: CIR am Ende von Monat 12				
l: KI bestimmt basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung eine Log(-log)-Transformation				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studien			Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	ITCC-059 Stratum 1A ^a (N = 13)	ITCC-059 Phase-2-Kohorte ^a (N = 28)	INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation (N = 6)	
m: Das KI wurde nicht berechnet, da der prozentuale Anteil post hoc basierend auf der Anzahl der Ereignisse bestimmt wurde. n: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurde keine Gesamtrate der UEs von besonderem Interesse erfasst. CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer es Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RQ-PCR: <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Ja.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die rezidierte oder refraktäre (r/r) B-Vorläufer-ALL (Akute Lymphatische Leukämie) ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die insbesondere bei Kindern und Jugendlichen aufgrund ihres aggressiven Verlaufs, der hohen Krankheitslast und der limitierten Therapieoptionen eine erhebliche medizinische Herausforderung darstellt. Trotz Fortschritte in der Erstlinientherapie bleibt die Prognose im Rezidiv oder refraktären Stadium weiterhin schlecht.

Auf Basis der einarmigen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 wird der Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin im Anwendungsgebiet abgeleitet.

Die Daten zeigen, dass Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen mit r/r B-Vorläufer-ALL eine hohe Wirksamkeit erzielt, die sich in hohen Remissionsraten, einer hohen Negativitätsrate der Minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD) sowie verlängerten Überlebenszeiten widerspiegelt. Die beobachtete hohe Gesamtansprechrate verdeutlicht das Potenzial von Inotuzumab ozogamicin, eine effektive Kontrolle der Erkrankung zu erreichen (Tabelle 1-7). Angesichts der Tatsache, dass die behandelten Patientinnen und Patienten eine schwere Grunderkrankung mit eingeschränkten Therapieoptionen aufweisen, können diese Ergebnisse als deutlicher Therapieerfolg bewertet werden. Die hohe antileukämische Aktivität steht im Einklang mit den Beobachtungen aus der erwachsenen Studienpopulation. Zudem bestätigen klinische Studien, die überlegene Wirksamkeit gegenüber Standardtherapien, wie sie in der Phase-III-Studie INO-VATE-ALL für Erwachsene nachgewiesen wurde.

Darüber hinaus ermöglicht Inotuzumab ozogamicin durch seine hohe Remissionsrate und die Erzielung einer MRD-Negativität das Erreichen einer stabilen Remission, die eine Voraussetzung für eine erfolgreiche allogene (allo-) hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) darstellt. Die vorliegenden Daten belegen, dass unter Inotuzumab ozogamicin eine hohe HSZT-Rate erreicht werden konnte (Tabelle 1-7). Als Brückentherapie für die kurative Therapieoption der HSZT kann die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien nicht angesprochen haben, in einen transplantationsfähigen Zustand überführen. Zusätzlich trägt die Therapie durch die Erzielung nachhaltiger Remissionen dazu bei, das Risiko eines Rezidivs nach der HSZT zu senken und das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten zu verbessern. So eröffnet Inotuzumab ozogamicin auch für schwer behandelbare Fälle eine potenziell kurative Perspektive.

Ein besonderer Vorteil von Inotuzumab ozogamicin ist der gezielte Angriff auf *Cluster of Differentiation 22* (CD22)-exprimierende Leukämiezellen, der zu einem günstigen Sicherheitsprofil beiträgt. Diese zielgerichtete Wirkung schützt gesunde, nicht betroffene Zellen, minimiert *Off-Target*-Effekte und reduziert das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen. Zusätzlich trägt die Anwendung als Monotherapie zur guten Verträglichkeit bei und verringert die Belastung für die Patientinnen und Patienten erheblich. In den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) bei allen Kindern und Jugendlichen beobachtet (Tabelle 1-7). Zu den häufigsten Ereignissen jeglichen Schweregrads zählten Veränderungen in den *System Organ Classes* (SOCs) *Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* sowie *des Blutes* und *des Lymphsystems*. Besonders häufig traten eine Verminderung der *Thrombozytenzahl*, *Erbrechen*, *Übelkeit*, *Anämien* und *febrile Neutropenien* auf. Schwere UE (Grad ≥ 3) wurden vor allem im Zusammenhang mit *Erkrankungen des Blutes* und *des Lymphsystems* sowie in der SOC *Untersuchungen* berichtet. Ereignisse des Grades 4, wie *schwere Infektionen* oder *Leber- und Gallenerkrankungen*, traten seltener auf. In den Studien zu Inotuzumab ozogamicin wurden nur selten Todesfälle während der Behandlung beobachtet. Es ist zu berücksichtigen, dass viele der UEs in erster Linie im Zusammenhang mit der Grunderkrankung der Kinder und Jugendlichen stehen und nicht spezifisch durch die Therapie verursacht werden.

Als UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) wurde die Venookklusive Erkrankung (*Veno-occlusive Disease*, VOD) definiert. Die Ergebnisse in der ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 Studie zeigen eine leicht erhöhte Rate im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten, was unter anderem auf die intensivere Vorbehandlung und die höhere Anzahl an vorangegangenen Stammzelltransplantationen bei Kindern und Jugendlichen zurückzuführen ist. Die nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate nach einer HSZT ist zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patientengruppen jedoch vergleichbar. VOD-Ereignisse, die unabhängig von einer HSZT auftreten, sind selten und wurden nur in Einzelfällen beobachtet. Insgesamt bleibt die Inzidenz von VOD-Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der erwarteten Werte und ist, wie bei Erwachsenen, durch präventive und therapeutische Maßnahmen gut handhabbar.

Inotuzumab ozogamicin ermöglicht die Überwindung von Therapieresistenzen durch CD22-Targeting und hebt sich durch seinen gezielten Wirkmechanismus deutlich von bisher verfügbaren Therapien ab. Es stellt eine wichtige Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten dar, die nach CD19-gerichteten Ansätzen ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression entwickeln.

Inotuzumab ozogamicin adressiert somit einen ungedeckten medizinischen Bedarf, mit dem Ziel, die Versorgungsqualität zu verbessern. Die nachgewiesenen hohen Ansprechraten, das vorteilhafte Sicherheitsprofil sowie das Ermöglichen einer nachfolgenden alloHSZT bekräftigen den Stellenwert von Inotuzumab ozogamicin in der Behandlung der pädiatrischen r/r B-Vorläufer-ALL. Die vorliegenden Studien zeigen, dass sich für diese vulnerable Patientengruppe mit hohem Risiko eine potenziell kurative Perspektive eröffnet und die Behandlungsqualität bei einer schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung beträchtlich verbessert wird.

Mit der Zulassungserweiterung von Inotuzumab ozogamicin für Kinder und Jugendliche mit einer r/r B-Vorläufer-ALL steht nun auch dieser Patientenpopulation eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Inotuzumab ozogamicin ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Besponsa® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) *Cluster of Differentiation 22* (CD22)-positiver B-Vorläufer-ALL. Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Behandlung angezeigt beim ersten Rezidiv nach allogener (allo-) hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT); nach jedem ersten Rezidiv bei Kindern und Jugendlichen mit sehr hohem Risiko (*Very High Risk*, VHR); nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ Erkrankung sollten alle relevanten *Breakpoint Cluster Region - Abelson murine Leukemia* (BCR-ABL)-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer ALL.

Die ALL ist die häufigste Form von Leukämie im Kindesalter und tritt bei 80 % aller Fälle in dieser Altersgruppe auf. Der Großteil davon lässt sich als B-ALL klassifizieren, die durch die maligne Transformation unreifer B-Zell-Vorläufer entsteht. Diese Zellen zeichnen sich durch eine hohe Expression des Oberflächenantigens CD22 aus, das bei über 90 % der Kinder und Jugendlichen mit B-ALL auf den malignen Blasten nachweisbar ist. Etwa 20 % der Kinder und Jugendlichen mit ALL erleiden ein Rezidiv, meist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapieende. Refraktäre Verläufe, die trotz intensiver Induktionstherapie kein vollständiges Ansprechen (Komplete Remission [*Complete Remission*], CR) zeigen, betreffen etwa 2-3 % der Kinder und Jugendlichen und sind besonders herausfordernd. In diesen Fällen kommen alternative Therapieansätze wie Hochdosismotherapie, Stammzelltransplantation oder zielgerichtete Immuntherapien zum Einsatz. Rezidivierte und refraktäre Formen der ALL sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden, mit Heilungsraten von nur 30-40 % im Vergleich zu über 90 % bei einer Standardrisiko-ALL.

Die klinische Symptomatik der ALL resultiert primär aus der klonalen Expansion von Lymphoblasten im Knochenmark, die zur sukzessiven Verdrängung der physiologischen

Hämatopoese führt. Die hieraus entstehende Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie manifestiert sich typischerweise in Fatigue, Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Zusätzlich kann die extramedulläre Ausbreitung der Blasten zu Organomegalien, Lymphadenopathie und ZNS-Beteiligung mit neurologischen Symptomen führen. Unbehandelt verläuft die Erkrankung rasch progredient und ist innerhalb weniger Wochen bis Monate letal.

Die pathogenetischen Mechanismen der ALL sind multifaktoriell und bislang nicht abschließend geklärt. Sowohl genetische Prädispositionen (z. B. Trisomie 21, Neurofibromatose Typ 1) als auch exogene Einflüsse wie ionisierende Strahlung, genotoxische Substanzen und infektiöse Erreger gelten als potenzielle Risikofaktoren. Epidemiologische Daten weisen zudem auf alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Inzidenz hin.

Für die Risikostratifizierung und Therapieplanung bei pädiatrischer ALL sind verschiedene prognostische Parameter relevant. Vor Therapiebeginn gelten das Alter bei Diagnosestellung, die initiale Leukozytenzahl, immunphänotypische Subtypen sowie genetische Aberrationen als relevante Risikofaktoren. Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren zeigen eine günstigere Prognose, während Säuglinge und Jugendliche ein erhöhtes Risiko für Rezidive und therapieassoziierte Komplikationen aufweisen. Im Therapieverlauf sind das Erreichen einer frühen CR, der MRD-Status sowie die Dauer der ersten Remission entscheidend für die Risikostratifizierung. Ein verzögertes Ansprechen oder ein frühes Rezidiv sind prognostisch ungünstig. Die Wirksamkeit von *Salvage*-Therapien nimmt mit jeder weiteren Therapielinie deutlich ab, was die Bedeutung einer frühzeitigen und zielgerichteten Behandlung verdeutlicht.

Insgesamt stellt die ALL im Kindesalter eine komplexe hämatologische Erkrankung dar, deren Prognose maßgeblich durch biologische Risikofaktoren, initiales Therapieansprechen und molekulare Marker bestimmt wird. Während die Heilungschancen bei einer Standardrisiko-ALL hoch sind, erfordern rezidierte und refraktäre Verläufe eine individualisierte, intensivisierte Therapie und sind mit einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die r/r ALL ist eine seltene und aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose, hoher Symptomlast und kurzer Überlebenszeit. Das zentrale Therapieziel bei der Behandlung der r/r ALL besteht in der schnellen und effektiven Induktion einer CR, um im Anschluss eine potenziell kurative alloHSZT durchführen zu können. Die aktuell verfügbaren Therapieansätze wie z. B. *Salvage*-Therapien mit Kombinationen verschiedener Chemotherapie-Regime und weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel sind jedoch mit einer limitierten Effektivität hinsichtlich der Remissionsinduktion und HSZT-Raten assoziiert. Darüber hinaus sind diese Therapieoptionen durch komplexe Behandlungsprotokolle, erhebliche akute Toxizitäten und prolongierte Hospitalisierungsphasen gekennzeichnet, die die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten substanziell beeinträchtigen. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen führen intensive Chemotherapie- und Bestrahlungsprotokolle zu relevanten Langzeitfolgen, darunter Organtoxizität, kognitive Defizite, sekundäre Neoplasien und persistierende Immunsuppression. Der Einsatz von Anthrazyklinen wie Doxorubicin ist mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Langzeitkomplikationen verbunden, während auch neurotoxische Effekte sowie ein erhöhtes Risiko für Rezidive und Sekundärmalignome dokumentiert sind. Viele Patientinnen und Patienten mit r/r ALL haben bereits mehrere Vorthérapien absolviert, wodurch ihre physiologische Reserve zusätzlich beeinträchtigt ist. Zudem ist die Durchführung einer alloHSZT nur bei einem begrenzten Teil der Kinder und Jugendlichen möglich, da Komorbiditäten, fehlende Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders oder ein fortgeschrittener Krankheitsstatus die Transplantabilität einschränken. Für diese Kinder und Jugendlichen besteht ein dringender Bedarf an innovativen Therapieansätzen mit besserer Verträglichkeit, langanhaltender Wirksamkeit und geringer Toxizität, wie beispielsweise immuntherapeutischen oder gentherapeutischen Strategien, die eine dauerhafte Remission auch unabhängig von einer Stammzelltransplantation ermöglichen können.

Vor diesem Hintergrund ist Inotuzumab ozogamicin als therapeutische Option mit hohem klinischem Potenzial einzustufen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat greift gezielt CD22-positive Leukämiezellen an. Durch den antigenspezifischen Ansatz werden gesunde Zellen weitgehend geschont, was zu einer geringeren systemischen Toxizität führt. Besonders relevant ist die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit CD19-negativen Rezidiven, die auf CD19-gerichtete *Bispecific T-cell engager* (BiTE) oder Zelltherapien nicht ansprechen. Damit bietet Inotuzumab ozogamicin auch für diese Patientengruppe eine dringend benötigte Behandlungsoption. Neben seiner Wirksamkeit als zielgerichtete Therapie hat Inotuzumab ozogamicin das Potenzial, als Brückentherapie zur HSZT eingesetzt zu werden. Durch das schnelle Erreichen einer kompletten Remission können Kinder und Jugendliche, die zuvor nicht transplantationsfähig waren, in einen Zustand überführt werden, der die Durchführung einer potenziell kurativen HSZT ermöglicht.

Inotuzumab ozogamicin adressiert somit zentrale Herausforderungen in der Therapie der r/r ALL, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nach Versagen etablierter Immuntherapien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	59-68
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Nicht quantifizierbar.	59-68
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Auf Basis der in der Fachinformation zu Inotuzumab ozogamicin empfohlenen Anzahl an Therapiezyklen – differenziert nach Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne bevorstehende HSZT – werden die Behandlungskosten für einjährige sowie 17-jährige Kinder dargestellt.

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	<u>Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT</u> 2 Zyklen ^c : 70.800,24- 94.200,32 <u>Ggf. max 1 weiterer Zyklus^c:</u> 0,00-47.100,16	<u>Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT</u> 3 Zyklen ^d : 106.200,36- 141.300,48 <u>Ggf. weitere 1-3 Zyklen^e:</u> 0,00-106.200,36
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation angegeben. c: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von zwei Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben. d: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen. e: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden. ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Nicht zutreffend.	Pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: Akute Lymphatische Leukämie ; CD22: Cluster of Differentiation 22; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

Besponsa® soll unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Anforderungen an die Diagnostik

Wird eine Verwendung von Besponsa® für die Behandlung einer rezidierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL in Betracht gezogen, muss vor der Einleitung der Behandlung mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität der ALL-Zellen > 0 % festgestellt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

Behandlungsdauer

Besponsa® sollte in 3 bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patienten mit bevorstehender HSCT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*complete remission with incomplete haematological Recovery*, CRi) einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) erreicht haben (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Für Patienten ohne bevorstehende HSCT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Alle Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen.

Prämedikation

Für Patienten mit Lymphoblasten im peripheren Blut ($> 10.000/\text{mm}^3$) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Kortikosteroiden und/oder Vincristin bis zu einem peripheren Blastenanteil von $\leq 10.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Vor der Verabreichung wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit hoher Tumorlast wird vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion auf Symptome infusionsbedingter Reaktionen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Dosierung und Dosisanpassungen

Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis Besponsa® für alle Patienten 1,8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²). Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/ oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen.

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis Besponsa® für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, 1,5 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) bzw. 1,8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) für Patienten, die bisher keine CR/CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen.

Dosisanpassungen

Eine Dosisanpassung von Besponsa® kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen oder auch die dauerhafte Beendigung der Besponsa®-Therapie erfordern (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn eine Dosisreduzierung aufgrund einer Toxizität von Besponsa® erfolgt, sollte die Dosis anschließend nicht wieder gesteigert werden.

In Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 (in der Fachinformation Tabellen 2 und 3) werden die Leitlinien zur Dosisanpassung für hämatologische bzw. nicht-hämatologische Toxizitäten aufgeführt. Innerhalb eines Behandlungszyklus (d. h. an Tag 8 und/oder 15) sind Besponsa®-Therapieunterbrechungen aufgrund einer Neutropenie oder Thrombozytopenie nicht erforderlich, werden aber bei nicht-hämatologischen Toxizitäten empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)

Hämatotoxizität	Toxizität und Dosisanpassung(en)
Werte vor der Behandlung mit Besponsa®:	
$ANC \geq 1 \times 10^9/l$	Bei ANC-Verringerung den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich der ANC auf $\geq 1 \times 10^9/l$ erholt.
Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Bei Verringerung der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ erholt ^a .
$ANC < 1 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l^a$	Bei Abnahme des ANC und/oder der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis mindestens eine der folgenden Veränderungen eintritt: - ANC und Thrombozytenzahl erholen sich mindestens bis zu den Ausgangswerten des vorausgehenden Zyklus oder - ANC erholt sich auf $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l^a$ oder - stabile oder verbesserte Erkrankung (basierend auf der neuesten Knochenmarkdiagnostik) und ursächliche Zuordnung von ANC und Thrombozytenzahl zur zugrunde liegenden Erkrankung (also nicht als Besponsa®-bedingte Toxizitäten eingestuft).
a: Die für die Dosisberechnung verwendete Thrombozytenzahl muss unabhängig von Transfusionen sein. ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i>); l: Liter	

Tabelle 1-14: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung

Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung(en)
VOD/SOS oder andere schwere Lebertoxizität	Behandlung dauerhaft beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Gesamtbilirubin $> 1,5 \times ULN$ und AST/ALT $> 2,5 \times ULN$	Therapieunterbrechung bis zur Erholung von Gesamtbilirubin auf $\leq 1,5 \times ULN$ und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times ULN$, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubin-Wert nicht auf $\leq 1,5 \times ULN$ oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times ULN$ zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Infusionsbedingte Reaktion	Infusion unterbrechen und geeignete medizinische Behandlung einleiten. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion ist eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika zu erwägen. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Nicht-hämatologische Toxizität des Grades $\geq 2^a$ (Besponsa®-bedingt)	Behandlung unterbrechen bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem vor der Behandlung bestehenden Grad.
a: Schweregrad entspricht den CTCAE-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) des <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE) Version 3.0. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; VOD/SOS: Veno-okklusive Erkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Tabelle 1-15 (in der Fachinformation Tabelle 4) sind die Leitlinien zur Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund einer Toxizität dargestellt.

Tabelle 1-15: Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität

Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität	Dosisanpassung(en)
< 7 Tage (innerhalb eines Zyklus)	Nächste Dosis erst nach erreichter, suffizienter Verbesserung applizieren (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben einhalten).
≥ 7 Tage	Nächste Dosis innerhalb des Zyklus auslassen.
≥ 14 Tage	Die Gesamtdosis für den nachfolgenden Zyklus um 25 % verringern, sobald eine ausreichende Erholung erreicht ist. Sollte weitere Dosisanpassung erforderlich sein, die Dosisanzahl für die nachfolgenden Zyklen auf 2 Dosen pro Zyklus verringern. Wird eine Verringerung der Gesamtdosis um 25 %, gefolgt von einer Verringerung auf 2 Dosen pro Zyklus nicht vertragen, ist die Behandlung endgültig zu beenden.
> 28 Tage	Endgültige Beendigung der Besponsa [®] -Therapie erwägen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5 \times$ obere Grenze des Normalwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN) und einer Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN, ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Es liegen nur wenige Sicherheitsinformationen über Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert von $> 1,5 \times$ ULN und AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN vor Therapiebeginn vor. Im Therapieverlauf ist die Verabreichung der nachfolgenden Dosis bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 1,5 \times$ ULN und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN zu unterbrechen, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubinwert nicht auf $\leq 1,5 \times$ ULN oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times$ ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Tabelle 3 und Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] entsprechend 60-89 ml/min, 30-59 ml/min bzw. 15-29 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besponsa[®] wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besponsa® bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 1 Jahr sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Besponsa® ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Infusion muss über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden. Zur Minimierung des Risikos einer QT-Verlängerung ist bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg die Infusionsdauer auf 1,5 Stunden zu verlängern.

Besponsa® sollte nicht als intravenöse Bolus- oder Druck-Injektion verabreicht werden.

Besponsa® muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von Besponsa® vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender venookklusiver Lebererkrankung/ sinusoidalem Obstruktionssyndrom (VOD/SOS).
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktive Hepatitis).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS

Lebertoxizität, einschließlich schwere, lebensbedrohende und in manchen Fällen tödliche hepatische VOD/SOS wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die Besponsa® erhielten, berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Besponsa® erhöhte das Risiko für VOD/SOS bei dieser Patientenpopulation im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika signifikant. Das höchste Risiko bestand bei Patienten mit anschließender HSCT.

In den folgenden Untergruppen lag die berichtete Häufigkeit von VOD/SOS nach einer HSCT bei $\geq 50\%$:

- Patienten mit Konditionierungstherapie vor einer HSCT, die 2 Alkylanzien enthielt;
- Patienten ab 65 Jahren; und
- Patienten mit Bilirubinwerten im Serum $\geq$ ULN vor der HSCT.

Die Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien sollte vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien in der Zukunft wahrscheinlich nicht vermeidbar sein wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Verabreichung von Besponsa® sorgfältig abgewogen werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten im Serum $\geq$ ULN vor einer geplanten HSCT sollte eine HSCT nach Besponsa®-Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden. Falls bei solchen Patienten eine HSCT durchgeführt wird, sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen und Symptome einer VOD/SOS überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Andere patientenbezogene Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für VOD/SOS nach einer HSCT in Verbindung zu stehen scheinen, sind eine vorhergehende HSCT, ein Alter ≥ 55 Jahre, eine Vorerkrankung der Leber und/oder Hepatitis vor der Behandlung, spätere Salvage-Therapiephasen und eine höhere Zahl von Behandlungszyklen.

Bei Patienten mit vorhergehender HSCT ist eine sorgfältige Abwägung vor der Behandlung mit Besponsa® erforderlich. Keine Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die in klinischen Studien mit Besponsa® behandelt wurden, hatten in den vorhergehenden 4 Monaten eine HSCT.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber sollten vor der Behandlung mit Besponsa® sorgfältig untersucht werden (z. B. durch Ultraschalluntersuchung, Untersuchung auf Hepatitisviren im Blut), um eine schwerwiegende bestehende bzw. aktive Lebererkrankung auszuschließen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.3).

Aufgrund des Risikos für eine VOD/ SOS werden bei Patienten mit geplanter HSCT 2 Behandlungszyklen mit Inotuzumab ozogamicin empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSCT, sollten engmaschig auf die Entwicklung von Zeichen und Symptomen einer VOD/SOS überwacht werden. Dazu zählen erhöhte Gesamtbilirubinwerte, Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts allein werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem erhöhten Risiko von VOD/SOS erkannt. Bei allen Patienten sollten die Leberwerte einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase vor und nach jeder Besponsa®-Dosis überwacht werden. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, sollten die Leberwerte sowie klinische Zeichen und Symptome von Lebertoxizität häufiger überwacht werden. Bei Patienten, die in der Folge eine HSCT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSCT engmaschig und anschließend (gemäß medizinischem Standard) weniger häufig überwacht werden. Erhöhte Leberwerte können eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der Besponsa®-Therapie erfordern (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Bei einem Auftreten von VOD/SOS sollte die Behandlung endgültig beendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer schweren VOD/SOS sollte eine entsprechende Behandlung gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden

Myelosuppression/Zytopenien

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Panzytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich waren (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozytopenie (einschließlich Infektionen bzw. Blutungen/hämorrhagischen Ereignissen) berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Vor jeder Besponsa®-Dosis sollte ein Blutbild gemacht werden und die Patienten während der Behandlung und nach der HSCT auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression sollten während der Behandlung kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktische Antiinfektiva-Gaben und eine entsprechende klinische Überwachung mit entsprechenden Untersuchungen vor und während der Behandlung eingeleitet werden.

Die Behandlung einer schweren Infektion, Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression einschließlich schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie erfordert möglicherweise eine Therapieunterbrechung, Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der Therapie (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Vor der Gabe wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Während der Infusion und mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion sollten die Patienten engmaschig auf das mögliche Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Dazu zählen Symptome wie Hypotonie, Hitzewallung oder Atmungsschwierigkeiten. Bei Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen sollte die Infusion unterbrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion sollte eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika erwogen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen sollte die Behandlung dauerhaft beendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Tumorlyse Syndrom (TLS)

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Fälle von TLS berichtet, die lebensbedrohend oder tödlich sein können (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

QT-Intervall Verlängerung

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhalten, wurden QT-Intervall Verlängerungen beobachtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 und 5.2).

Besponsa® sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für QT-Intervall Verlängerungen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts mit Vorsicht verabreicht werden. EKG und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.8 und 5.2).

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhalten, wurden erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf erhöhte Amylase- und Lipase-Werte überwacht werden. Mögliche Leber- und Gallenerkrankungen sollten untersucht werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder vor einer Besponsa®-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens 2 Wochen vor dem Beginn einer Besponsa®-Behandlung, während der Behandlung sowie bis zur Normalisierung der B-Lymphozytenzahl nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 mg Inotuzumab ozogamicin, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen für die Anwendung weiter zubereitet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab ozogamicin mit Cytochrom P450 (CYP)-Inhibitoren oder Induktoren oder Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen wie Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) die Exposition von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Inotuzumab ozogamicin und N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von CYP-Enzymen beeinflussen, und dass N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von UGT-Enzymen oder größerer Wirkstofftransporter verändert.

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab ozogamicin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu verlängerten QT-Intervallen führen oder eine *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie induzieren können, sorgfältig abgewogen werden. Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte das QT-Intervall überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Besponsa® eine Schwangerschaft vermeiden.

Frauen sollten während der Behandlung mit Besponsa® und für mindestens 8 Monate nach der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Besponsa® und für mindestens 5 Monate nach der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Inotuzumab ozogamicin bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage präklinischer sicherheitsrelevanter Erkenntnisse kann Inotuzumab ozogamicin bei Anwendung an Schwangeren zu embryonalen oder fetalen Schädigungen führen. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

Besponsa® darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin schwanger werden, bzw. männliche Partner von schwangeren Frauen, müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Inotuzumab ozogamicin oder dessen Metabolite in der Muttermilch, die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Muttermilchproduktion vor. Wegen der möglichen Nebenwirkungen beim gestillten Kind dürfen Frauen während der Behandlung mit Besponsa® und für mindestens 2 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Es liegen keine Informationen zur Fertilität bei Patienten vor. Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über bestehende Möglichkeiten zur Bewahrung der Fortpflanzungsfähigkeit beraten lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Besponsa® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten können während der Behandlung mit Besponsa® unter Müdigkeit leiden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.